

# 甲状腺剤の脱コレステロール効果に関する臨床的検討

著者	小林 啓起
号	72
発行年	1961
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/17584">http://hdl.handle.net/10097/17584</a>

氏 名 小 林 啓 起

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 2 4 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 才 5 条 才 1 項

研究科，専攻科名称 東北大学大学院医学研究科  
内科学系

学 位 論 文 題 目 甲 状 腺 剤 の 脱 コ レ ス テ ロ ール 効 果 に 関 す  
る 臨 床 的 検 討

指 導 教 官 東北大学教授 鳥 飼 龍 生

論 文 審 査 委 員 東北大学教授 鳥 飼 龍 生

東北大学教授 山 形 徹 一

東北大学教授 中 村 隆

# 論文内容要旨

## 第 1 章 緒 言

近年、動脈のアテローム硬化症と血清脂質、ことにコレステロールの代謝との関連性が説えられ、高コレステロール血症がアテローム硬化の病因に関与するものと考えられる様になった。一般に動脈硬化といわれる血管壁の慢性病変は長期にわたる種々の因子の関与によつて生ずるものであり、アテローム硬化といえども決して血清コレステロールだけにその成因を帰することは出来ない。しかしながら、少なくとも高コレステロール血症を永く存続させることは、既存の動脈硬化を増悪させるばかりでなく、永い経過中には遂に他の因子と結びついてアテローム硬化症の発端となる可能性がある。今日この様な通念にもとづいて高コレステロール血症に対する諸種の対策が追及され、脱コレステロール療法の研究も盛んとなつた。甲状腺ホルモンは、強力な血清コレステロール低下作用を有するが、基礎代謝の病的上昇などによる副作用が生ずるところから脱コレステロール剤として用いられる段階には至っていない。しかし最近では、副作用が少なくても血清コレステロール低下作用の大きなものが、各種のサイロキシ誘導体の中に探求されており、現在のところ 3,5,3'-Triiodothyropropionic Acid ( $T_3P$ ) 及び Dextro-thyroxine ( $dT_4$ ) の臨床価値が注目されている。以上の様なアテローム硬化に対する脱コレステロール療法の有用性と関連し、私は先ず甲状腺機能の変動に対する血清コレステロールの変化の特性を検索したが、ついで此の問題を中心に  $T_3P$ ,  $dT_4$  及び乾燥甲状腺末の脱コレステロール効果について検討を試みた。

## 第 2 章 実験方法並びに対象

[1] 血清コレステロールの定量は、早朝空腹時に採血して得た血清につき Sperry-Webb の方法に従つて行つた。本法による総コレステロールの正常値は  $140 \sim 200 \text{mg/dl}$  とされている。私が 64 例の正常者について測定した値は  $144 \sim 206 \text{mg/dl}$  であつた。また、130 例の高血圧患者について得た値の平均は  $240 \text{mg/dl}$  であつた。[2] 基礎代謝率の測定は Sanborn 社製 Metabolator によつたが、正常値は  $\pm 15\%$  である。[3] 対象には主として当科入院患者のうちの甲状腺機能亢進例、機能低下例並に機能正常者をあて、これらの例について抗甲状腺剤及び甲状腺ホルモン剤による治療前後における基礎代謝率と血清コレステロール値との関係を追及した。 $T_3P$  としては Triopron (Warner-Chilcott) を、また  $dT_4$  としては Choloixin (Travenol Lab.) を使用した。これら薬剤の投与期間は各例とも数週から数ヶ月間に及んでいた。

## 第 3 章 実験成績

[A] 甲状腺機能の推移とこれに対する血清コレステロールの変動について [1] 甲状腺機能亢進症 32 例、機能低下症 14 例、及び正常者 8 例について、それぞれ治療前の血清コレステロールと基礎代謝率を測定したところでは、機能低下症においては全例に明らかな高コレステロール血症が認められたが、機能亢進症では血清コレステロールが低いものばかりでなく、正常値を示す例も多かつた。次にこれらの測定値について基礎代謝率と血清コレステロール値との関係を観たところでは、両者の間には全般にわたる逆相関関係が認められたが、決して直線的な関係では

なかつた。すなわち甲状腺機能が正常かまたは低下している場合には、基礎代謝率の変動に対して血清コレステロール値は極めて鋭敏に変化する傾向を示したが、機能亢進症の場合には、基礎代謝率の上昇に対する血清コレステロールの低下度は次第に減少した。〔2〕 甲状腺機能亢進症 12 例について Methylthiouracil (MTU), Methylmercaptoimidazole (MMI) 及び放射性ヨード ( $I^{131}$ ) による内科的治療の際の基礎代謝率および血清コレステロール値の変化を観察したところでは、これらの抗甲状腺剤投与によつて基礎代謝率が正常値に復するとき、これに伴つて血清コレステロールも上昇したが、一般に基礎代謝率が未だ正常範囲まで低下しないうちに血清コレステロール値は既に正常またはそれ以上に上昇する傾向を示した。また、基礎代謝率の低下が正常範囲内に及ぶとこれに対する血清コレステロールの上昇率は更に増加する傾向を示し、0%以下に低下した場合には明らかな高コレステロール血症を生じた。

〔B〕  $T_3P$  および  $dT_4$  の投与による基礎代謝と血清コレステロールの変化について 甲状腺機能低下症 3 例と機能正常者 13 例について、 $T_3P$  及び  $dT_4$  1 日 2 ~ 10  $mg$  の投与による血清コレステロールの変化と基礎代謝率の変動、並びにこれら甲状腺剤の投与による副作用の有無について観察した。〔1〕  $T_3P$  1 日 2 ~ 6  $mg$  の投与によつて血清コレステロールは明らかに低下を示した。2  $mg$  投与例では、いわゆる Escape 現象を示して一度低下したコレステロールが投与中に再び上昇した例もあり、またはじめからコレステロールに有意の変化を示さなかつた例もあつたが、投与前のコレステロール値が高つた例においては常に著明な効果が見られた。血清コレステロールの低下に伴い基礎代謝には軽度の上昇傾向が認められたが、正常範囲を越えたものは少なく、副作用も認められなかつた。しかし 8  $mg$  以上の投与では心悸亢進を来した例が見られた。

〔2〕  $dT_4$  1 日 2 ~ 8  $mg$  の投与によつて血清コレステロールは明らかに低下した。2  $mg$  投与例ではコレステロールに有意の低下が認められない例もあつたが  $T_3P$  の場合と同様に投与前のコレステロール値が高かつた例においては明らかな低下が見られた。また、血清コレステロールが低下した例では、基礎代謝の軽い上昇傾向が認められたが、正常範囲を越えたものは少なく、副作用も認められなかつた。たゞ、1 日 8  $mg$  を投与した 1 例では基礎代謝率が幾分上昇し、正常範囲を僅かに越えたことがあつた。

〔C〕 乾燥甲状腺末投与による基礎代謝と血清コレステロールの変化について 甲状腺機能低下症 1 例、及び高血圧その他の甲状腺機能正常者 15 例について、乾燥甲状腺末 30 ~ 200  $mg$  の投与による血清コレステロールと基礎代謝率との変化を観察した。とくに 100  $mg$  以上の投与例では、甲状腺末投与による副作用の発現に注意した。〔1〕 甲状腺末 1 日 100 ~ 200  $mg$  の投与によつて、血清コレステロールは明らかに低下を示した。この場合には基礎代謝が正常範囲を越えて上昇した例が多く、また 200  $mg$  投与では基礎代謝の病的上昇と著明な心悸亢進を来した例も見られた。〔2〕 少量 (50  $mg$  程度) の甲状腺末を投与した例でも、基礎代謝率が正常範囲内の軽い上昇傾向を示した例の全例において血清コレステロールの明らかな低下が認められ、とくに投与前のコレステロール値が高かつたものにその低下が著明であつた。また 1 日 50  $mg$  の投与で血清コレステロールに有意の低下を示さない例もあつたが、その場合には基礎代謝にも上昇傾向は認められなかつた。〔3〕 結核治療中の患者にはしばしば高コレステロール血症が見られるが、5 例の肺結核患者に 1 日 50  $mg$  の甲状腺末を 2 ヶ月間投与したところでは、全例に明らかな血清コレステロールの低下が認められた。また、副作用を示した例はなかつた。

〔D〕 PAS 及び副腎皮質ホルモン剤の投与による血清コレステロールの変化について PAS、及び副腎皮質ホルモン剤は甲状腺機能に対して影響することが認められている。よつてこれら薬

剤使用例における血清コレステロール値について観察した。〔1〕 P.A.S. calcium 1日10gの投与を始めた肺結核患者の5例について、血清コレステロールの変化を5ヶ月間追求したところでは、明らかにこれの上昇傾向が認められた。〔2〕 副腎皮質ホルモン剤の常用量投与を始めた4例について、血清コレステロールの変化を2ヶ月間追及したところでは、P.A.S.の場合と同様に明らかな血清コレステロールの上昇傾向を示した。しかしネフローゼ症候群で、本剤投与によつて尿蛋白が減少した例では、これに伴ない血清コレステロールは明らかに低下を示した。

#### 第4章 考 按

甲状腺機能の推移に伴う血清コレステロールの変化について検索したところ、甲状腺機能が正常または低下している場合には、基礎代謝率の変動に対して血清コレステロールは極めて鋭敏に反応するのに対し、機能が亢進している場合には基礎代謝率の変動に対する血清コレステロールの反応はかなり減弱する傾向を示した。また治療の目的で甲状腺機能亢進症に抗甲状腺剤を投与した例についても、これにより甲状腺機能が正常範囲まで低下してくると、基礎代謝率の低下に対する血清コレステロール値の上昇度が著明に高まつて来る傾向が見られた。一方、粘液水腫に少量の甲状腺末を与えたときにも、他の甲状腺機能検査成績が十分な回復を示さないうちに血清コレステロールや $\beta$ リポ蛋白質は既に著明な低下を示すといわれる。これらの所見は、血清コレステロールが甲状腺機能の正常または低下の場合において、とくに鋭敏に変化することを示すものである。

以上の点から、血清コレステロール低下の目的で甲状腺末を投与するに当り、無用に基礎代謝率を高める様な過量を使用することは副作用による悪影響を大きくするだけで、これと平行したコレステロールの低下は当然期待されないものと考えられた。更にまた、臨床的には甲状腺機能異常と認められない程度の軽微な機能低下でも血清コレステロールの異常を来し得ることは、見逃すことの出来ない重要な点と考えられた。Mosesらは、正常者に対する少量の甲状腺末投与が基礎代謝や血清蛋白結合ヨードなどの検査成績に未だ変化を来ささない場合でも血清コレステロールを低下させることを認めて、潜在的な甲状腺ホルモンの不足が高脂血症を起し得る可能性を強調したが、実際に高コレステロール血症を有するものに軽い基礎代謝率の低下を認める場合も少なくない。私はP.A.S.投与を始めた肺結核患者について、血清コレステロールの明らかな上昇傾向を認めた。また甲状腺機能亢進例に対するP.A.S. 1日15gの投与が基礎代謝と蛋白結合ヨードを正常値まで低下させ得ることが認められている。従つて甲状腺機能低下症としての臨床症状を示していなくても、P.A.S.内服後の高コレステロール血症の原因が、潜在性甲状腺機能低下に関連しているということが考えられる。副腎皮質ホルモン剤投与の場合にも、一部の例外を除いて血清コレステロールの明らかな上昇傾向を認めた。今日その機構については、コルチゾンが細網内皮系の脂血浄化機能を抑制すること、およびコルチゾン投与によつてLipid Mobilizing Factorが血中に動員されることなどが挙げられている。しかし他方、Fredericksonらは正常人に大量のコルチゾンを与えると甲状腺機能が著明に抑制されることを認めており、さらにWangらは、脂質代謝に対するコルチコステロイドの作用機序の1つには少なくとも甲状腺機能も関与するであろうと述べている。従つて副腎皮質ホルモン剤投与の場合においても、臨床的に甲状腺機能低下症と見放され得なくても、その高コレステロール血症が一面で本ホルモン剤投与による潜在性甲状腺機能低下に関連しているということも否定できない。以上の様に血清コレス

テロールは甲状腺機能の正常範囲における僅かな変動にも鋭敏に反応する傾向を示したが、これらの点は甲状腺剤投与による高コレステロール血症の改善という問題にもかなり重要なカギを提供しているものと考えられた。

甲状腺末を投与するとき基礎代謝率の病の上昇がしばしば見られるが、Boyd らによれば、甲状腺剤投与によつて酸素消費が増大すればこれと平行して心臓に対する負担も大きくなるという。しかし血清コレステロール低下作用は、甲状腺ホルモン剤の種類によつて必ずしも酸素消費上昇作用とは平行しないことが次第に明らかとされて来ている。従つて現在のところでは、酸素消費上昇作用が少なく血清コレステロール低下作用の大きなものが各種のサイロキシン誘導体から探究されている実情である。この様に基礎代謝率を高める作用が弱くてしかも血清コレステロールを著明に低下させるサイロキシン誘導体として今日の注目となつているものは、 $T_3P$  及び  $dT_4$  である。これらについて検討したところでは  $T_3P$  及び  $dT_4$  は共に血清コレステロールを低下させることが認められた。この場合、基礎代謝率の軽度の上昇傾向が見られたが、正常範囲を越えたものは少なく、従つて  $T_3P$  及び  $dT_4$  は臨床的な価値を有するものと推定された。しかし大量投与によつては、とくに  $T_3P$  では、心悸亢進を来した例も見られた点から、脱コレステロールの目的には  $2 \sim 6$  mg の投与がよいと考えられた。これに対して甲状腺末 1 日  $200$  mg の投与では、血清コレステロールの低下に伴ない基礎代謝率は正常範囲を越えて上昇することが多く、副作用を生じた例も見られた。つぎに基礎代謝に対する効果が先の  $T_3P$  及び  $dT_4$  の  $2 \sim 4$  mg に相当する程度の微量 ( $50$  mg 程度) の甲状腺末投与でも、血清コレステロールの明らかな低下が認められたが、基礎代謝率には正常範囲における軽度の上昇傾向が見られたのみである。また  $50$  mg でコレステロールが有意の低下を示さない例もあつたが、その場合には基礎代謝率にも上昇傾向が殆んど見られなかつた。なお、微量の甲状腺末投与の場合でも、 $T_3P$  や  $dT_4$  と同様に投与前の血清コレステロール値が高かつた例ほど著しい脱コレステロール効果が見られたが、以上の3種の甲状腺ホルモン剤のうち何れがもつとも臨床的に優れているかということの結論は、なお今後に待たなければならないと考えられた。

今日、身体運動が血清コレステロールを低下させるが、反対に運動不足はこれを上昇させアテローム硬化症の発生率を高めると説かれ、身体運動と血清脂質との関係が注目されている。もしもこれらの関係が身体活動による体内酸素消費の変動によつて説明され得るならば、少量の甲状腺剤投与によつて酸素消費を軽度上昇させることも、血清コレステロールを低下させる1つの方策として充分考慮に値するものということになる。しかし Dinitro-O-Cresol は粘液水腫の基礎代謝率を上昇させるが、血清コレステロールを低下させないことも知られている。従つて基礎代謝そのものの変化を絶対視するわけにはいかないが、Dinitro-O-Cresol の代謝的特性を更に検討する必要があると同様に、甲状腺剤投与時の血清コレステロールと酸素消費の変化についても、今後なお慎重な検討が必要と考えられる。

いずれにせよ、甲状腺ホルモン剤による血清コレステロール低下の目的には、副作用を生ずる程の大量を要しないことが確かめられた。

## 第 5 章 総 括

1) 血清コレステロールは甲状腺機能の変化に対し極めて鋭敏に反応する傾向を示したが、この傾向は甲状腺機能が正常もしくはそれ以下の場合に著明であるのに対し、機能亢進の場合には基礎代謝率の変動に対する血清コレステロールの反応は減弱を示した。従つて血清コレステロール低下の目的で甲状腺末を投与するに当り過度に大量を使用することは、無用に基礎代謝率を

高め副作用による悪影響を大きくするだけで、これと平行したコレステロールの低下は期待されないものと考えられた。

2) サイロキシン誘導体の  $T_3P$  及び  $dT_4$  1日2～6mgの投与によつて、血清コレステロールは明らかに低下したが、基礎代謝は正常範囲内での軽い上昇傾向を示したのみである。従つて  $T_3P$  及び  $dT_4$  には脱コレステロール剤としての臨床価値があるものと推定された。

3) しかし、基礎代謝に対する効果が2～6mgの  $T_3P$  及び  $dT_4$  のそれに相当する甲状腺末(50mg程度)の投与によつても、血清コレステロールの明らかな低下が認められた。また、この様な甲状腺末微量投与の場合にも、 $T_3P$  及び  $dT_4$  と同様に、投与前のコレステロール値が大きなものほど、その低下が著明であつた。

4) 以上の3種の甲状腺剤のうち何れがもつとも臨床的に優れているかということの結論は、なお今後に待たなければならないが、いずれにせよ、血清コレステロール低下の目的には、甲状腺ホルモン剤は副作用を生ずる程の大量を要しないことが結論づけられた。

## 審 査 結 果 要 旨

甲状腺ホルモンは強力な血清コレステロール低下作用を有するところから、動脈のアテローム硬化に対する脱コレステロール療法に役立つものとして期待されるが、基礎代謝の病の上昇などによる副作用がしばしば生ずるところから未だ実用の段階には至っていない。しかし最近には副作用が少くても血清コレステロール低下作用の大きなものが各種のサイロキシン誘導体の中から探求されており、目下3, 5, 3'-Triiodothyropropionic Acid ( $T_3$  P) 及びDextro-thyroxine ( $dT_4$ ) の効果が注目されている。著者はこれらの問題と関連し、まず甲状腺機能の変動に伴う血清コレステロールの変化についての特性を検索したが、ついで此の問題を中心に  $T_3$  P,  $dT_4$  及び乾燥甲状腺末の脱コレステロール効果についての検討を試みた。

1) 血清コレステロールは甲状腺機能の変化に対し極めて鋭敏に反応する傾向を示したが、この傾向は甲状腺機能が正常もしくはそれ以下の場合に著明であるのに対し、機能亢進の場合には基礎代謝率の変動に対する血清コレステロールの反応は著しい減弱を示した。従つて血清コレステロール低下の目的で甲状腺末を与えるとき、過量を投与することは無用に基礎代謝率を高め副作用による悪影響を大きくするだけで、これと平行したコレステロールの低下は期待されないと考えられた。

2)  $T_3$  P及び $dT_4$  1日2～6mgの投与によつて、血清コレステロールは明らかに低下したが、基礎代謝は正常範囲内での軽い上昇傾向を示したのみであり、副作用も見られなかつた。

1日2mgの投与ではコレステロールに有意の低下が認められない例もあつたが、投与前のコレステロール値が高かつた例においては明らかな低下が見られた。従つて $T_3$  P及び $dT_4$  には脱コレステロール剤としての臨床価値があるものと推定された。

ただ8mg以上の投与では、とくに $T_3$  Pでは、心悸亢進を来した例も見られた点から、脱コレステロールの目的には2～6mgの投与量がよく考えられた。

3) 基礎代謝に対する効果が2～6mgの $T_3$  P及び $dT_4$  のそれに相当する少量の甲状腺末(50mg程度)の投与によつても、血清コレステロールの明らかな低下が認められた。この場合、基礎代謝は正常範囲内での軽い上昇傾向を示したのみで、副作用も見られなかつた。50mgでコレステロールに有意の低下を認めない例もあつたが、投与前のコレステロール値が大きいものではその低下が著明であつた。また、PAS 投与によつて血清コレステロールの明らかな上昇傾向を認めたが、事実PAS 内服者には高コレステロール血症を示す例が少くない。これらの例に1日50mgの甲状腺末を与えた成績でも、全例に明らかな血清コレステロールの低下が見られ、副作用は皆無であつた。

4) 最近、身体運動によつて血清コレステロールが低下し、反対に運動不足ではこれが上昇するといわれているが、この様な関係が身体活動による体内酸素消費量の上昇によつて説明され得るならば、少量の甲状腺剤を投与して酸素消費を軽度上昇させるということも、血清コレステロールを低下させる1つの方策として充分考慮に値するものと考えられる。著者の実験では $T_3$  P,  $dT_4$  及び甲状腺末の少量投与でコレステロールに有意の低下を示さなかつた例も少しく見られたが、これらの例では基礎代謝率の上昇傾向もみられなかつた。

5) 以上の3種の甲状腺ホルモン剤のうち何れがもつとも臨床的に優れているかということの結論は、なお今後に待たなければならないが、いずれにせよ甲状腺剤による血清コレステロールの低下には、副作用を生ずる程の大量投与を要しないことを確かめた。